

8 1929

Lane Medical Libr

UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine
Clinique Médicale -- Professeur Docteur M. ROCH

Endocardite à streptocoques et acridinothérapie

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR
BONTCHO TCHOLAKOFF
BULGARIE

Thèse N° 1240

GENEVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

126

UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine

Clinique Médicale -- Professeur Docteur M. ROCH

Endocardite à streptocoques et acridinothérapie

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

BONTCHO TCHOLAKOFF

BULGARIE

Thèse N° 1240

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

—
1927

La Faculté de médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur Maurice Roch, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 novembre 1927.

*Le Doyen,
Dr M. ROCH.*

A ma mère.

A la mémoire de mon père.

Qu'il nous soit permis au début de ce travail, d'exprimer toute notre reconnaissance à Monsieur le Professeur M. Roch pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné ; que Monsieur le Docteur Frommel, chef de clinique, soit assuré de notre profonde gratitude pour l'excellence de ses conseils et la bienveillance avec laquelle il a dirigé nos recherches.

Benda, inspiré par Erlich, mit au point en 1912 un dérivé de l'acridine, le chlorhydrate du diamine méthyl-acridine, qui suscita de grandes espérances. Ce nouveau médicament a été lancé dans le commerce en Allemagne par Léopold Casella, sous le nom de Trypaflavine et, en France, par les établissements Poulenc, sous la dénomination de Gona-crine.

Ce corps ne connut néanmoins que des échecs à ses débuts.

Laveran, Salmon, Gouder, Kudrick, Werbitzki n'obtinrent que peu de résultats avec ce médicament sur les rats infectés de trypanosomiase ou du nagana. Breisinger arriva aux mêmes conclusions sur le bœuf atteint du nagana. Broden l'essaya sans succès chez l'homme atteint de la maladie du sommeil ainsi que Schlossberger et Kalberlach chez les malariques.

Il semblait donc que cette médication était vouée à disparaître lorsque Browning, médecin anglais et ancien élève d'Erlich, la tira de l'oubli.

Browning et ses collaborateurs employèrent la Trypaflavine comme antiseptique en chirurgie à la fin de la guerre et obtinrent des résultats remarquables. Depuis lors, la Trypaflavine fut étudiée activement en Allemagne et suscita tant au point de vue de sa pharmacologie que de son emploi en clinique un grand nombre de travaux.

Les recherches d'expérimentation pharmacologique mirent en lumière plusieurs points importants. La Trypaflavine est un antiseptique dont le pouvoir bactéricide dépasserait celui du sublimé ; il tue des colonies de streptocoques et de staphylocoques à de très faibles concentrations ; le streptocoque est tué à une concentration de ce médicament de 1/100.000 à 1/500.000, selon les auteurs. Le second point est que cette action bactéricide, qui est fonction du temps, comme pour tout antiseptique, est lente. Une troisième par-

ticularié est que le pouvoir aniseptique de la Trypaflavine est augmenté in vivo par l'adjonction de sérum sanguin, ce qui n'est pas le cas pour les autres préparations bactéricides.

Injectée dans les veines, la Trypaflavine produit, à dose suffisante, des nausées, des bouffées de chaleur, une rougeur de la face ; le nombre des globules blancs diminuerait selon Stephan et augmenterait pour Bohland (mononucléose) ; ces variations sont probablement fonction du temps et rappellent celles du choc hémoclasique.

Ce médicament n'entraverait que fort peu la phagocytose et ne serait hémolytique qu'à de très fortes concentrations. La Trypaflavine, introduite dans le torrent circulatoire, s'éliminerait par les urines et par la salive, le quotient de cette élimination ne serait pour Bohland que du tiers en 48 heures, de 6/10 dans les deux premières heures pour Jausion.

A très forte dose, ce dérivé de l'acridine peut irriter le rein et provoquer une néphrite hémorragique.

Une dernière particularité est que la Trypaflavine sensibilise l'organisme à la lumière qui en augmente la toxicité.

John, en effet, mit en relief ce point particulier en injectant la souris de Trypaflavine et en l'exposant à la lumière solaire intense. « Le coup de soleil » acridinique a d'ailleurs été décrit en clinique par de nombreux auteurs dont Stephan et Jausion. L'action de la Trypaflavine serait, enfin, indépendante du Ph. (Michaelis et Hayaski).

Telles sont les acquisitions sur l'action pharmacodynamique de la Trypaflavine, soit in vitro, soit in vivo ; elles concordent presque toutes entre elles à quelques différences près.

La Trypaflavine semble donc posséder en expérimentation les deux qualités maîtresses de tout bon désinfectant ; une action puissante sur les microbes et une innocuité minime pour les tissus organiques.

Ces deux qualités d'antiseptie et de tolérance inciterent de nombreux auteurs allemands à l'utiliser dans une mul-

titude d'affections microbiennes disparates, dans lesquelles il n'existe pas de médication spécifique.

Nous distinguerons d'emblée deux groupes, les affections où la Trypaflavine fut utilisée en application externe et de l'autre, celles où ce médicament fut injecté dans les veines.

En usage externe, la Trypaflavine donna entre les mains de Burkard, Dorn, Henrichen, Munzel, Ritter, Weil et d'autres, d'excellents résultats. La Trypaflavine fut employée à des dilutions très variées, tant sur les plaies fraîches qu'infectées, elle fut injectée à l'intérieur des empyèmes pulmonaires post-grippaux.

Au dire de ces auteurs, la Trypaflavine stérilise les plaies rapidement, provoque les granulations ; la coloration en jaune ne causerait aucun trouble de la trophicité des parties atteintes.

Crohn et Rosenberg traitèrent avec succès en Amérique la colite ulcéreuse chronique par des lavements de Trypaflavine à une concentration variant de 1/4000 à 1/3000.

En ophtalmologie, la Trypaflavine fut employée utilement dans la blépharite gonococcique ; en stomatologie, Buschmann la recommande contre l'angine de Vincent ; en gynécologie, la Trypaflavine trouva de larges indications dans le traitement de l'endométrite chronique.

La dermatologie mit à profit l'action bactéricide de la Trypaflavine dans le traitement des dermatoses d'origine streptococcique et staphilococcique (Henrichen, Burkard, Dorn, Neuschaefer, Werner). La Trypaflavine fut aussi employée en injections intrauthérale dans la blennorrhagie.

Seul Keysser n'obtint que de mauvais résultats et accusa la Trypaflavine de retarder la fermeture des plaies.

Par voie intraveineuse, la Trypaflavine doit être injectée à une dose telle que sa concentration atteigne le 1/20.000 de la quantité totale du sang (Bohland, Neufeld et Schiermann). Cramer dépasse ces doses et l'injecte de 0,40 à 0,80 pro die. Mark préconise la dose de 0,80 pour les individus de poids normal. La majorité des auteurs cependant

s'en tiennent à 0,10 et 0,20 par jour ; ces chiffres s'harmonisent avec ceux de l'expérimentation, puisque le streptocoque est tué à une dilution in vitro variant de 1/100.000 à 1/500.000 et que la présence du sérum humain en augmente encore la puissance bactéricide.

La Trypaflavine fut administrée au cours de la fièvre puerpérale, de la pneumonie, de la grippe, du rhumatisme articulaire aigu, des affections rénales tels que la piélyte et la cystite, de la blennorrhagie, de la fièvre typhoïde et même de la tuberculose et de l'encéphalite. Les opinions des divers auteurs, tels que Bohland, Cramer, Neuschaefer, Neufeld, Schiermann, Stephan, Buss, Mark, Oleska, Jausion concordent pour dire que soit la Trypaflavine, soit la Gonacrine donnent d'excellents résultats.

Ces succès engagèrent les médecins à administrer la Trypaflavine chez des malades atteints d'endocardite, affection dans laquelle la thérapeutique usuelle ne laisse que peu d'espoir de guérison. C'est ainsi que plusieurs malades affectés d'endocardite de diverse nature furent traités par la Trypaflavine sans que l'on ait pu se prononcer sur l'efficacité de cette chimiothérapie, faute de doses suffisantes et de continuité dans le traitement. De cet ensemble, nous ne gardons pour la discussion que deux cas chez lesquels la Trypaflavine fut administrée aux doses usitées chez lesquels nous n'avons pas de doute ni sur le diagnostic, ni sur l'étiologie de l'affection.

I. Cas F. Endocardite lente à streptocoques viridens.

F., 31 ans, étudiant. Dans ses antécédents héréditaires, il n'y a rien à signaler, comme enfant il a toujours joui d'une excellente santé.

L'affection actuelle débute fin décembre 1924, par des douleurs lancinantes entre les deux omoplates, douleurs qui prirent bientôt le caractère d'algies en ceinture.

Le médecin consulté posa alors le diagnostic de phrénite et prescrivit une cure au salicylate. Cet état persista jusqu'au milieu de mars, époque dans laquelle le malade ressentit des douleurs articulaires fugaces. Sa température devint alors nettement fébrile. Au milieu de mars, le malade

se plaint de fortes transpirations nocturnes. Le 18 de ce mois, il entre à la Clinique du professeur M. Roch.

F. est un homme fortement charpenté, en excellent état de nutrition.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal et donne l'impression, à la palpation, d'un choc en dome. Au foyer mitral, souffle systolique d'intensité moyenne se propageant dans l'aisselle. Au foyer aortique, souffle systolique se transmettant aux vaisseaux du cou et souffle diastolique s'entendant le long du sternum. Le pouls est bondissant, la pression au Vaguez-Laubry accuse 14×5 , le signe de Musset est positif. Aux autres systèmes, rien à signaler, la température oscille entre 38,5 et 39.

Le 24 mars, apparaît le roulement mitral, le souffle systolique aortique prend un timbre piaulant. Le 2 avril, l'interne note un double souffle de Durozier à la crurale ; le 10, le malade se plaint de dyspnée. Le 3 mai, la culture de sang montre du *streptocoque viridens*, streptocoque qui se retrouve lors de l'hémoculture du 8 mai ; à cette date, la pression est de 14×5 et les téguments se recouvrent de pétéchies. Le diagnostic d'endocardite maligne s'impose.

Le 8 mai, le malade reçoit une injection intraveineuse de 0,025 de *Trypaflavine*, le 9, de 0,05, le 11, de 0,10, le 12, et le 14, de 0,20 ; au total, 0,80 gramme. Le poids du malade était à cette date de 60 kilos environ.

Le 30 mai, après la cessation de la cure acridinique, l'hémoculture redonne du *streptocoque viridens* ; les urines à cette date contiennent 1‰ d'albumine et des cylindres granuleux. L'état général décline, le malade fait une hémiplégie le 6 juin et meurt le 8.

L'autopsie faite à l'Institut d'Anatomie Pathologique du professeur Askanazy montre des lésions d'une endocardite tion. Ancienne endocardite de la grande valve de la mitrécéreuse des valvules aortique ayant abouti à la perforatrate avec petits dépôts thrombosiques à la face postérieure sur les cordages tendineux. Infactus blanc de la rate et des reins, embolie de l'artère sylvienne, glomérulo-néphrite hémorragique.

II. Cas K. Endocardite lente à streptocoques.

K., 35 ans, lingère. Son père est mort d'une phthisie galopante, sa mère est en bonne santé, ainsi qu'une sœur.

La malade a souffert d'une crise de rhumatisme articu-

laire aigu à l'âge de 9 ans ; elle a été en outre traitée en 1917 dans le service de dermatologie pour une lues secondaire et, en 1921, pour une endométrite hémorragique.

Dès février 1926, la malade perd l'appétit, elle maigrit de 15 kilos et ne dort plus. A la fin du mois d'avril, la faiblesse augmente, la malade garde le lit et, dès juin, la température s'installe.

A son entrée à la Clinique, le 2 juin, elle ne pèse plus que 35 kilos. La pointe du cœur bat dans le VI^e espace intercostal en dehors de la ligne mamillaire ; à l'auscultation, souffle systolique à la pointe avec propagation dans l'aiselle. Le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, la rate est perceptible sur 5 centimètres. Le Wassermann est négatif, les urines contiennent ni albumine ni cylindres.

Le 6, une radioscopie montre une augmentation considérable du diamètre transversal et un gros ventricule gauche. L'hémoculture sur agar-sang laisse pousser un *diplocoque Gram positif*, le repiquage sur agar et Lœffler ne pousse pas. Le 13, l'interne note un placard de purpura sur le coude et l'avant-bras gauche. L'état général est très précaire, la température oscille entre 38 et 39. Au foyer aortique, le souffle diastolique de l'insuffisance aortique s'ébauche, la pression est de $8\frac{1}{2} \times 5\frac{1}{2}$.

Le diagnostic d'endocardite lente à streptocoques est certain, la malade reçoit le 14 0,20 de Trypaflavine en injection intraveineuse. Le 15, elle est somnolente ; le 16, l'éruption purpurique augmente et la pression minimale tombe à 4. Le 17, nouvelle injection de 0,20, ainsi que le 20 et le 22. L'état général empire, l'œdème apparaît. Le 27, 0,20 de Trypaflavine, le 29 la pression minimale tombe à 0 et la maximale s'élève à 11. Nous sommes contraints de renoncer à l'injection intraveineuse de Trypaflavine à cause de l'enflure des bras ; *cette malade reçut donc au total 1 gramme de Trypaflavine*. Le 3, la malade entre dans le coma et meurt le 6.

L'autopsie faite à l'Institut d'Anatomie Pathologique confirme le diagnostic de thrombo-endocardite mitrale et aortique. Nombreux infarctus de la rate et des reins.

Voici donc deux malades, tous deux atteints d'endocardite à streptocoques. Le premier reçut au total 0.80 de Trypaflavine et pesait 60 kilos. La seconde, qui n'accusait à la

balance que 35 kilos, fut traitée avec une dose totale de un gramme.

De telles doses devraient être suffisantes pour atténuer tout au moins l'infection streptococcique, puisque par la nature des faits les valvules baignent d'une façon constante dans le sérum sanguin et si nous en jugeons par les résultats obtenus in vitro. Or ces deux malades ne furent aucunement améliorés et dans leur observation rien ne peut être invoqué en faveur de l'action de ce médicament.

Ces faits montrent d'une façon éloquente le fossé qui existe entre les espérances que laissent naître les expériences de laboratoire et la pharmacodynamie réelle d'un médicament dans le corps humain.

L'inefficacité de la Trypaflavine dans le traitement de l'endocardite lente est en outre confirmée par les résultats négatifs de Lemierre sur cinq malades atteints de cette affection et par la « longue accumulation d'échecs » notée par Debré, « malgré l'emploi de doses fortes, de doses répétées, malgré l'introduction du médicament par les voies les plus variées ».

Il semble donc bien acquis que la Trypaflavine ne mérite pas de prendre place dans le traitement de l'endocardite lente, place que lui assignent certains thérapeutes.

Bibliographie

Abelmann et Liesegang.

Ueber die tiefen Wirkung des Trypaflavin.
Dermat. Wochensch. 1918, LXVII, p. 697.

Baer et Klein.

Trypflavin, ein metallfreies Antigonorrhöikum.
Münch. med. Woch. 1918, LXV, p. 970.

Berliner.

Ueber die bakterientotende Wirkung einiger Metall-Try-
paflavinverbindungen.
Berl. klin. Woch. 1921, LVIII, p. 177.

Bohland.

Trypaflavin, ein inneres Antisepticum.
Med. klin. 1919, XV, p. 1173.

Burkard et Dorn.

Bakteriologische und klinische Untersuchungen über Try-
Beitr. z. klin. Chir. 1920, CXIX, p. 617.
paflavin.

Buschmann.

Behandlung der Angina Plaut-Vincenti mit Trypaflavin.
Deut. med. Woch. 1923, T. 49, p. 617.

3uss.

Ueber die Behandlung der Encephalitis lethargica mit
Trypaflavin.
Deut. med. Woch. 1923, T. 49, p. 476.

Cheinisse.

Le traitement médical de la colite ulcéreuse chronique de-
vant le Congrès de l'American Medical Association.
Presse Médicale 1924, p. 735.

Cramer.

Erfahrungen mit intravenöser Injektion des Trypaflavin
bei peripheren Infektionen.
Deut. med. Woch. 1920, No 11, p. 311.

Caussade et Lafont.

Endocardites infectieuses à évolution lente, améliorée par
le mercurachrome.
Soc. méd. des Hôp. Paris, 8 mai 1925, p. 671.

Debré.

Discussion.
Bull. et Mem. de la Société médicale des Hôpitaux. Ibid.

Henrichen.

Trypaflavin vom Standpunkt der praktischen Arztes.
Berlin. Klin. Woch. 1919, T. LVI, p. 852.

Jausion et Vaneel.

Nouvelles recherches sur la chimiothérapie de la Gona-
crine.

Presse Médicale 1926, No 13, p. 193.

John.

Ueber Lichtempfindlichkeit des Trypaflavins.

Biochem. Zeitsch. 1925, CLV, p. 159.

Kalberlach et Schlossberger.

Chemotherapische Studien bei chronischer Malaria.

Deut. med. Woch. 1918, T. 44, p. 1100

Keysser.

Chemische Antiseptik und Desinfektion in Behandlung in-
fizierter Wunden und eitriger Prozesse etc.

Bruns Beitr. 1919, T. 116, p. 1.

Lemierre.

Notes sur l'emploi de la Trypaflavine dans le traitement
des injections graves.

Paris médical, 5 décembre 1925, p. 471.

Luscher.

Untersuchungen über das Verhalten von Trypaflavin etc.
Ztsch. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1926, XLVI,
p. 265.

Mark et Oleska.

Deut. med. Woch. 1918, No 51, p. 1439.

Grosse dosen von Trypaflavin bei Endokarditis.

Deut. med. Woch. 1923, T. 49, p. 17.

Michaelis et Hayaschi.

Die Abhänglichkeit der Wirkung des Trypaflavin und des
Rivanol von Alkalität.

Zschr. f. Immu. u. exp. Therap. 1923, XXXVI, p. 518.

Munzel.

Trypaflavin in der Chirurgischen Praxis.

Deut. med. Woch. 1919, XLV, p. 267.

Nakamura.

Vergleichende Versuche über die Abtötende Wirkung von
Trypaflavin auf Streptokokken in vitro und in vivo.

Ztsch. f. Hyg. und Infek. Kranck. 1924, CIII, p. 640.

Neuschaefer.

Trypaflavin, ein sehr wirksames, ungiftiges Antisepticum.

Med. Klin. T. XIX, p. 839.

Neufeld et Schiermann.

Chemotherapeutische Versuche mit Akridinfarbstoffen.

Deut. med. Woch. 1919, T. 45, p. 844.

Ritter.

Zur Wirkungsweise und Anwendung Trypaflavins.

Deut. Zeitsch. f. Chir. 1920, T. CLIX, p. 13.

Schnabel et Kasarnowsky.

Trypaflavin als Streptokokken überremfindlichmachende Substanz.

Klin. Woch. 1924, III, p. 346

Stephan.

Ueber den Wirkungsmechanismus des Trypaflavins.

Med. Klin. 1921, T. XVII, p. 492.

Veit.

Trypaflavin in der Chirurgie.

Münch med. Woch. 1919, T. LXVI, p. 386.

Werner.

Ueber Trypaflavinsbehandlung Kockengener Pyodermica.



